



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년04월08일
(11) 등록번호 10-2384531
(24) 등록일자 2022년04월05일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 213/81 (2006.01) A61K 31/216 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01) A61P 31/10 (2006.01)
C07C 227/18 (2006.01) C07C 229/08 (2006.01)
C07C 269/06 (2006.01) C07C 271/22 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 213/81 (2013.01)
A61K 31/216 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7003481
- (22) 출원일자(국제) 2017년07월06일
심사청구일자 2020년06월22일
- (85) 번역문제출일자 2019년02월01일
- (65) 공개번호 10-2019-0025991
- (43) 공개일자 2019년03월12일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/040845
- (87) 국제공개번호 WO 2018/009621
국제공개일자 2018년01월11일
- (30) 우선권주장
62/359,290 2016년07월07일 미국(US)
(뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문헌
US20060040995 A1
WO2016122802 A1
WO2016109257 A1

- (73) 특허권자
코르테바 애그리사이언스 엘엘씨
미국 인디애나주 46268-1054 인디애나폴리스 자이언스빌 로드 9330
- (72) 발명자
휘테커 그레고리 티
미국 46268 인디애나주 인디애나폴리스 지온스빌 로드 9330
최낙현
미국 46268 인디애나주 인디애나폴리스 지온스빌 로드 9330
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 1 항

심사관 : 이선화

(54) 발명의 명칭 4-알콕시-3-(아실 또는 알킬)옥시피콜린아미드의 제조 방법

(57) 요약

살진균성 4-메톡시-3-아세틸옥시피콜린아미드는 1,1-비스(4-플루오로페닐)프로판-1,2-디올로부터 유도된 주요 2-아미노프로파노에이트 에스테르와 4-메톡시-3-아세틸옥시피콜린산 또는 4-메톡시-3-히드록시피콜린산을 함께 커플링시키는 것을 포함하는 방법으로 편리하게 제조될 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/44 (2013.01)
A61P 31/10 (2018.01)
C07C 227/18 (2013.01)
C07C 229/08 (2013.01)
C07C 269/06 (2013.01)
C07C 271/22 (2013.01)

(30) 우선권주장

62/359,288 2016년07월07일 미국(US)
62/456,874 2017년02월09일 미국(US)

(72) 발명자

보로메오 피터

미국 46268 인디애나주 인디애나폴리스 지온스빌
로드 9330

바비 니콜라스 알

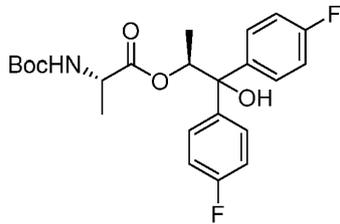
미국 46268 인디애나주 인디애나폴리스 지온스빌
로드 9330

명세서

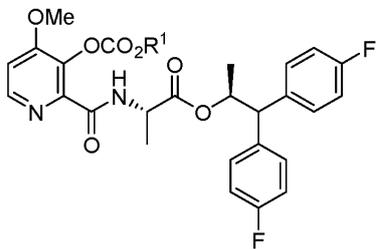
청구범위

청구항 1

하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.

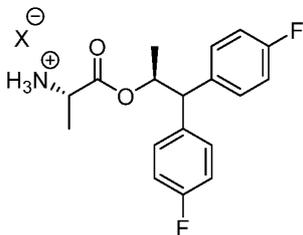


a)



b)

여기서 R₁은 C₁-C₄ 알킬 또는 PhCH₂이고;



c)

여기서 X는 Cl, Br, HSO₄, H₂PO₄ 또는 CH₃SO₃이다.

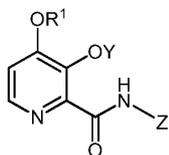
발명의 설명

기술분야

[0001] 본 개시내용은 4-알콕시-3-(아실 또는 알킬)옥시피롤린아미드를 제조하는 방법에 관한 것이다. 더욱 특히, 본 개시내용은 4-메톡시-3-히드록시피롤린산 또는 4-메톡시-3-아세틸옥시피롤린산으로부터 4-메톡시-3-(아세틸 또는 아세틸옥시메틸)옥시피롤린아미드를 제조하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 미국 특허 출원 일련 번호 15/036,314 및 15/036,316에는 그 중에서도 특히 하기 일반 화학식의 특정의 헤테로 시클릭 방향족 아미드 화합물, 및 살진균제로서의 그의 용도가 기술되어 있다.

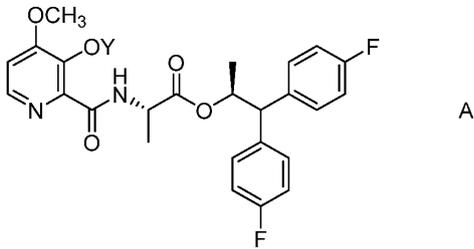


[0003]

[0004] 저렴한 원료로부터 상기 헤테로시클릭 방향족 아미드 화합물로의 효율적이고 확장가능한 공정 경로를 갖는 것이 유용할 것이다.

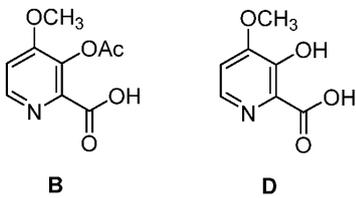
발명의 내용

[0005] 본 개시내용은 화학식 B 또는 D의 화합물로부터 화학식 A의 4-메톡시-3-(아세틸 또는 아세틸옥시메틸)옥시피콜린아미드를 제조하는 방법에 관한 것이다.



[0006]

[0007] 여기서 Y는 CH₃CO 또는 CH₃COOCH₂이다.

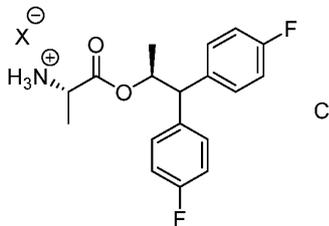


[0008]

[0009] Y가 CH₃CO인 화학식 A의 화합물은,

[0010] a) 화학식 B의 화합물, 아실화제 또는 염소화제, 및 염기를 함유하는 제1 혼합물을 생성하는 단계;

[0011] b) 화학식 C의 화합물을 제1 혼합물에 첨가하여 제2 혼합물을 형성하는 단계로서,



[0012]

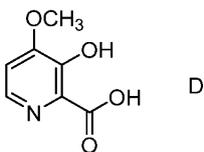
[0013] 여기서 X는 Cl, Br, HSO₄, H₂PO₄ 또는 CH₃SO₃인 단계; 및

[0014] c) 제2 혼합물로부터 Y가 아세틸 (즉, CH₃CO)인 화학식 A의 화합물을 단리시키는 단계

[0015] 를 포함하는 방법으로 제조될 수 있다.

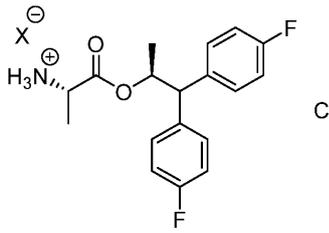
[0016] Y가 CH₃CO 또는 CH₃COOCH₂인 화학식 A의 화합물은,

[0017] a) 화학식 D의 화합물, 아실화제, 및 염기를 함유하는 제1 혼합물을 생성하는 단계



[0018]

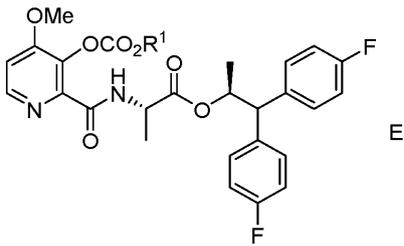
[0019] b) 화학식 C의 화합물을 제1 혼합물에 첨가하여 제2 혼합물을 형성하는 단계로서,



[0020]

[0021] 여기서 X는 Cl, Br, HSO₄, H₂PO₄ 또는 CH₃SO₃인 단계;

[0022] c) 제2 혼합물로부터 화학식 E의 화합물을 분리시키는 단계로서,

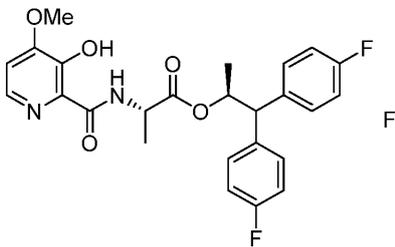


[0023]

[0024] 여기서 R¹은 C₁-C₄ 알킬 또는 CH₂Ph인 단계;

[0025] d) 화학식 E의 화합물, 알칼리 금속 염기 및 물을 함유하는 제3 혼합물을 생성하는 단계;

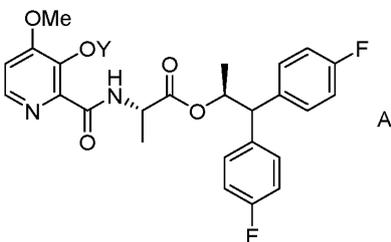
[0026] e) 제3 혼합물로부터 화학식 F의 화합물을 분리시키는 단계



[0027]

[0028] f) 화학식 F의 화합물, 아세트화제, 또는 알킬화제, 및 제2 염기를 함유하는 제4 혼합물을 생성하는 단계; 및

[0029] g) 제4 혼합물로부터 화학식 A의 화합물을 분리시키는 단계로서,

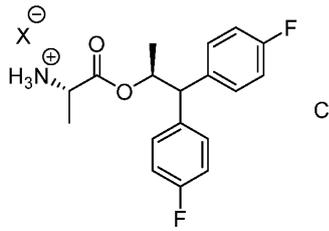


[0030]

[0031] 여기서 Y는 CH₃CO 또는 CH₃COOCH₂인 단계

[0032] 를 포함하는 방법으로 제조될 수 있다.

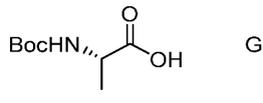
[0033] 화학식 C의 화합물로서,



[0034]

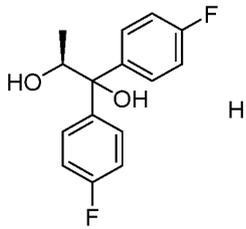
[0035] 여기서 X는 Cl, Br, HSO₄, H₂PO₄ 또는 CH₃SO₃인 화합물은,

[0036] a) 화학식 G의 화합물, 아실화제 및 염기를 함유하는 제1 혼합물을 생성하는 단계



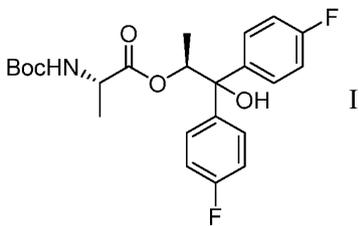
[0037]

[0038] b) 화학식 H의 화합물을 제1 혼합물에 첨가하여 제2 혼합물을 형성하는 단계



[0039]

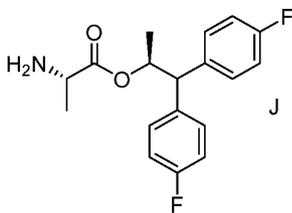
[0040] c) 제2 혼합물로부터 화학식 I의 화합물을 분리시키는 단계



[0041]

[0042] d) 화학식 I의 화합물, 산 및 환원제를 함유하는 제3 혼합물을 생성하는 단계;

[0043] e) 제3 혼합물로부터 화학식 J의 화합물을 분리시키는 단계



[0044]

[0045] f) 화학식 J의 화합물 및 강산을 함유하는 제4 혼합물을 생성하는 단계로서,

[0046] 여기서 강산은 HCl, HBr, H₂SO₄, H₃PO₄ 또는 CH₃SO₃H인 단계; 및

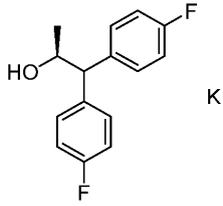
[0047] g) 제4 혼합물로부터 화학식 C의 화합물을 분리시키는 단계

[0048] 를 포함하는 방법으로 제조될 수 있다.

[0049] 화학식 C의 화합물은 또한,

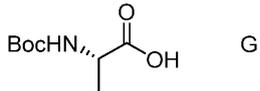
[0050] a) 화학식 H의 화합물, 환원제 및 산을 함유하는 제1 혼합물을 생성하는 단계;

[0051] b) 제1 혼합물로부터 화학식 K의 화합물을 분리시키는 단계



[0052] ;

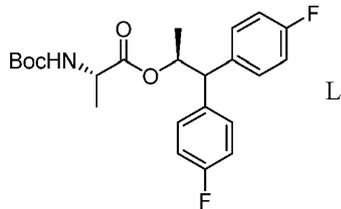
[0053] c) 화학식 G의 화합물, 아실화제 및 염기를 함유하는 제2 혼합물을 생성하는 단계



[0054] ;

[0055] d) 화학식 K의 화합물을 제2 혼합물에 첨가하여 제3 혼합물을 형성하는 단계;

[0056] e) 제3 혼합물로부터 화학식 L의 화합물을 분리시키는 단계



[0057] ;

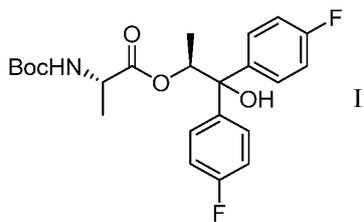
[0058] f) 화학식 L의 화합물 및 강산을 함유하는 제4 혼합물을 생성하는 단계로서,

[0059] 여기서 강산은 HCl, HBr, H₂SO₄, H₃PO₄ 또는 CH₃SO₃H인 단계; 및

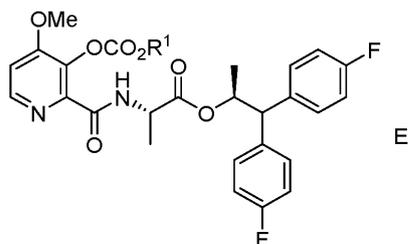
[0060] g) 제4 혼합물로부터 화학식 C의 화합물을 분리시키는 단계

[0061] 를 포함하는 방법으로 제조될 수 있다.

[0062] 본 개시내용의 또 다른 측면은 본 방법에서 제조되는 신규한 중간체, 즉 하기 화합물이다.

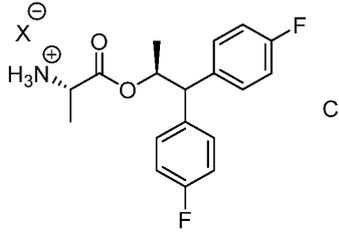


[0063] a)



[0064] b)

[0065] 여기서 R₁은 C₁-C₄ 알킬 또는 PhCH₂이고;



[0066] c)

[0067] 여기서 X는 Cl, Br, HSO₄, H₂PO₄ 또는 CH₃SO₃이다.

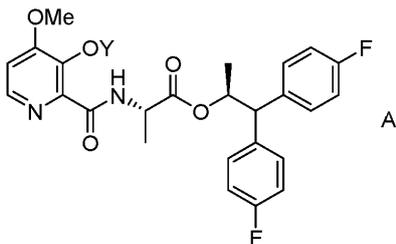
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0068] "알킬"이라는 용어는 분지형, 비분지형, 또는 포화된 시클릭 탄소쇄를 지칭하며, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소프로필, 이소부틸, 3급 부틸, 펜틸, 헥실, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0069] 본원에서 사용되는 바, "아실"이라는 용어는 그의 범주 내에 포함시키는, R이 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄, 또는 분지쇄 알킬인 것인 RCO 모이어티 (즉, RC(O)-)를 지칭한다. 본원에 기술된 구체적인 아실 기로는 예를 들어, CH₃CO (즉, 아세틸 기) 및 CH₃COOCH₂ (즉, 아세틸옥시메틸 기)를 포함한다.

[0070] 본원에서 사용되는 바, "단리시키다," "단리시키는," 또는 "단리"라는 용어는 표준 방법, 예컨대, 제한하는 것은 아니지만, 여과, 추출, 증류, 결정화, 원심분리, 분쇄, 액체-액체 상 분리, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다른 방법을 사용하여 완성된 화학 공정 혼합물의 다른 성분으로부터 원하는 생성물을 부분적으로 또는 완전히 제거 또는 분리시키는 것을 의미한다. 단리된 생성물은 <50% 내지 > 50% 범위의 순도를 가질 수 있고, 표준 정제 방법을 사용하여 더 높은 순도 수준으로 정제될 수 있다. 단리된 생성물은 또한 정제와 함께 또는 정제하지 않고, 후속되는 방법 단계에서 사용될 수 있다.

[0071] 본원에 기술된 방법에서, Y가 CH₃CO인 화학식 A의 피콜린아미드는 4-메톡시-3-아세틸옥시피콜린산을 표적 분자의 2-아미노프로파노에이트 에스테르 부분과 커플링시킴으로써 제조될 수 있다. 대안적으로, Y가 CH₃CO 또는 CH₃COOCH₂인 화학식 A의 피콜린아미드는 기술된 커플링 반응에서 4-메톡시-3-히드록시피콜린산을 사용하고, 이어서, 방법 순서 종료시 Y 기를 첨가하는 방법에 의해 제조될 수 있다.



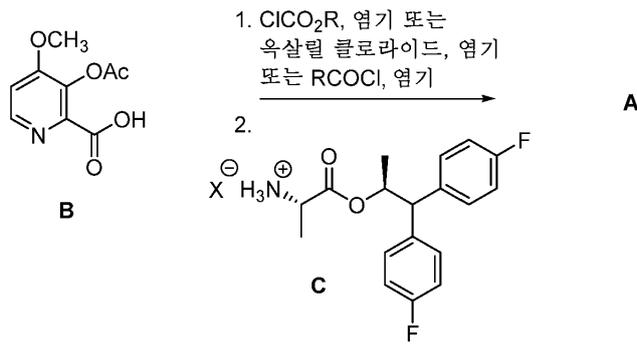
[0072]

[0073] 여기서 Y는 CH₃CO 또는 CH₃COOCH₂이다.

[0074] A. 화학식 A의 화합물의 제조

[0075] Y가 CH₃CO인 화학식 A의 화합물은 반응식 I에 제시된 방법에서 화학식 B의 화합물로부터 직접 제조될 수 있다. 피콜린산 B를 먼저 커플링을 위해 그를 (a) 알킬 또는 벤질 클로로포르메이트, 또는 산 클로라이드, 및 염기를 사용하여 상응하는 혼합된 무수물로, 또는 (b) 옥살릴 클로라이드 또는 티오닐 클로라이드 및 염기를 사용하여 산 클로라이드로 전환시킴으로써 활성화시킨다. 혼합된 무수물 또는 산 클로라이드 형태의, 생성된 피콜린산 B의 유도체를, X가 Cl, Br, HSO₄, H₂PO₄ 또는 CH₃SO₃인 화학식 C의 아민 염으로 처리하여 원하는 화학식 A의 피콜린아미드 (Y는 CH₃CO이다)를 수득하였다. 표준 단리 및 정제 기술을 사용하여 화학식 A의 화합물을 단리시킬 수 있다. 본 방법에 적합한 용매로는 디클로로메탄 (DCM), 1,2-디클로로에탄 (DCE), 이소프로필 아세테이트, 테트라히드로푸란 (THF), 2-MeTHF, 및 아세토니트릴 (ACN)을 포함할 수 있다.

[0076] <반응식 I>



[0077]

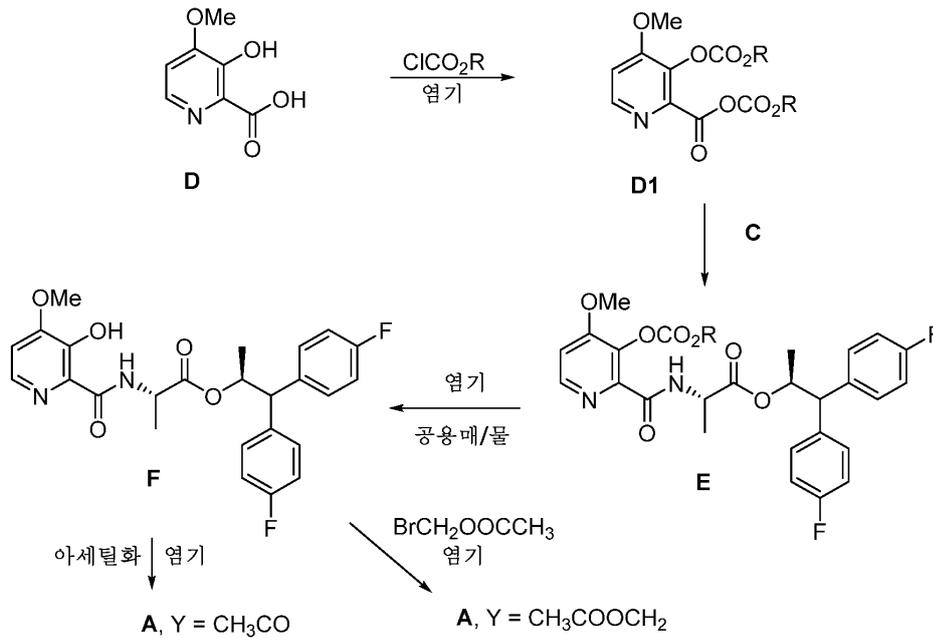
[0078]

방법에서 사용하는 데 적합한 클로로포르메이트 에스테르 (즉, ClCO₂R)로는 R이 C₁-C₄ 알킬 또는 벤질인 것을 포함할 수 있다. 방법에서 사용하는 데 적합한 산 클로라이드 (즉, RCOCl)로는 R이 C₁-C₄ 알킬인 것을 포함할 수 있다. 방법에서 사용하는 데 적합한 염기로는 tri에틸아민 (TEA), 디이소프로필에틸아민 (DIPEA), 피리딘 및 탄산칼륨 중 1종 이상의 것을 포함할 수 있다. 적어도 1, 적어도 2, 또는 적어도 3몰 당량의 염기가 본 방법에서 사용될 수 있다.

[0079]

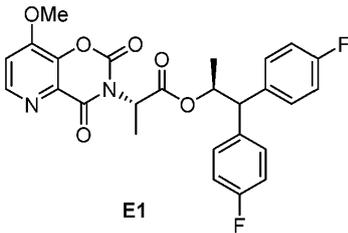
또한, 화학식 A의 화합물은 반응식 II에 제시된 방법에서 화학식 D의 화합물로부터 제조될 수 있다. 먼저 적어도 약 2 당량의 화학식 ClCO₂R의 알킬 또는 벤질 클로로포르메이트 (여기서 R은 C₁-C₄ 알킬 또는 벤질이다), 및 적어도 약 3 당량의 염기를 사용하여 피콜린산 D를 단리되지 않은, 화학식 D1의 화합물로 전환시킨다. 이어서, 화합물 D1을 함유하는 반응 혼합물을 화학식 C의 화합물과 조합하여 피콜린아미드 E를 제조할 수 있다. 적합한 염기, 예컨대, 예를 들어, TEA, DIPEA 또는 유사한 트리알킬아민 염기가 본 반응에서 사용될 수 있다. 물, 및 임의적으로, 공용매, 예컨대, 예를 들어, 테트라히드로푸란 (THF), 2-테트라히드로푸란 (2-MeTHF), DME, 디옥산, ACN 또는 C₁-C₄ 알코올의 존재하에 화합물 E를 알칼리 금속 염기, 예컨대, LiOH, NaOH, KOH, 또는 그의 혼합물로 처리하여 화학식 F의 화합물을 수득할 수 있다. 아세트산 무수물, 아세틸 클로라이드 또는 관련 기술 분야에서 보편적으로 사용되는 다른 아세틸화제로 및 염기를 사용하여, 또는 쇼튼-바우만(Schotten-Baumann) 반응 조건을 사용하여 화합물 F를 아세틸화하여 Y가 CH₃CO인 화학식 A의 화합물을 수득할 수 있다. CH₃COOCH₂Br 및 염기로 화합물 F를 알킬화하여 Y가 CH₃COOCH₂인 화학식 A의 화합물을 수득할 수 있다. 본 반응에서 유용한 염기는 피리딘, TEA, 및 DIPEA 중 적어도 1종으로부터 선택될 수 있다. 표준 단리 및 정제 기술을 사용하여 화학식 A, E 및 F의 화합물을 단리시킬 수 있다.

[0080] <반응식 II>



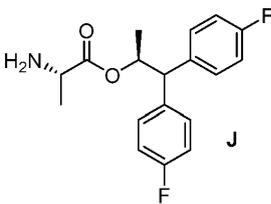
[0081]

[0082] 반응식 II에서 화합물 E를 화합물 F로 전환시키는 가수분해 반응에서, 특정 조건하의 화학식 E1의 화합물은 상기 반응의 중간체로서 단리될 수 있다.



[0083]

[0084] 일부 실시양태에서, Y가 CH₃CO 또는 CH₃COOCH₂인 화학식 A의 피콜린아미드는 화학식 C의 아민 염 대신 화학식 J의 아민을 사용하는 방법에 의해 제조될 수 있다.

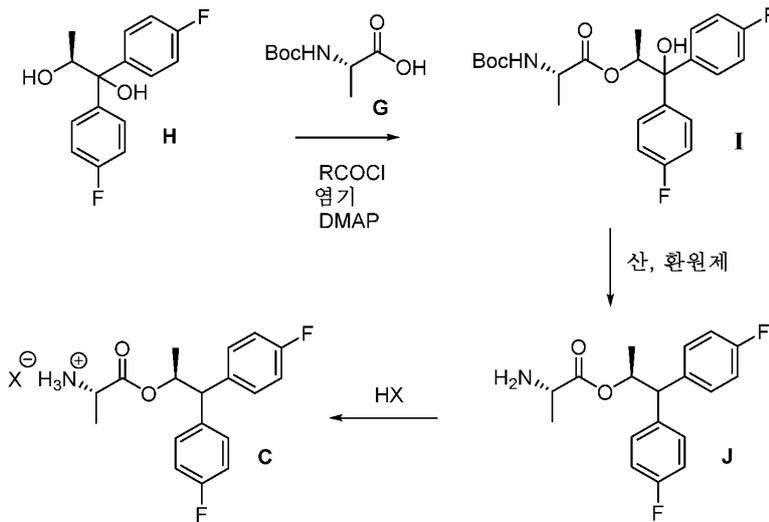


[0085]

[0086] B. 화학식 C의 화합물의 제조

[0087] 화학식 C의 화합물은 둘 모두가 화학식 H의 디올 화합물로부터 출발하는 것인 2개의 상이한 방법에 의해 제조될 수 있다. 반응식 III에 제시된 두 방법 중 제1 방법에서, 디올 화합물 H를 BOC-L-알라닌 화합물 G와 커플링시켜 화학식 I의 화합물을 제조할 수 있다. 커플링 반응은, G를 화학식 RCOC1의 산 클로라이드 (여기서 R은 C₁-C₄ 알킬이다), 염기 및 DMAP (4-(디메틸아미노)피리딘)로 처리하여 제조될 수 있는 화합물 G의 혼합된 무수물 유도체를 사용하여 수행될 수 있다. 본 반응을 위해 적합한 용매로는 DCM, DCE, THF, 2-MeTHF 및 ACN 중 1종 이상의 것을 포함할 수 있고, 적합한 염기로는 TEA, DIPEA, 및 피리딘 중 1종 이상의 것을 포함할 수 있다.

[0088] <반응식 III>



[0089]

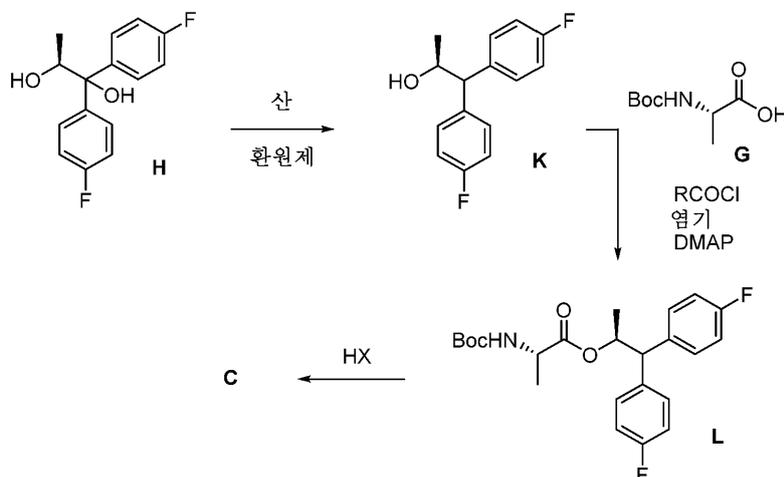
[0090]

반응식 III에 제시된 방법의 제2 단계에서, 산과 함께 조합된 환원제를 사용하여 화학식 I의 화합물 중의 3급 히드록실 기 및 BOC 기를 제거한다. 상기 변환을 위해 적합한 환원제로는 보로히드라이드 시약, 예컨대, 제한하는 것은 아니지만, 소듐 보로히드라이드 및 소듐 트리아세톡시보로히드라이드, 및 유기규소 히드라이드, 예컨대, 예를 들어, 트리에틸실란, 폴리(메틸히드로실록산) (PMHS) 및 1,1,3,3-테트라메틸디실록산 (TMDS)을 포함할 수 있다. 환원제와 함께 사용하기에 적합한 산으로는 트리플루오로아세트산 및 메탄술폰산을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 마지막으로, 화합물 J를 무수 조건을 사용하여 강산 HX로 처리하여 화학식 C의 아민 염 화합물로 전환시킬 수 있고, 여기서 HX는 HCl, HBr, H₂SO₄, H₃PO₄ 또는 CH₃SO₃H로부터 선택될 수 있다.

[0091]

화학식 C의 화합물 제조를 위한 제2 방법은 반응식 IV에 제시되어 있다. 화학식 H의 디올 화합물을 산 및 환원제로 처리하여 화학식 K의 알코올을 제조할 수 있다. 상기 변환을 위해 적합한 환원제로는 유기규소 히드라이드, 예컨대, 예를 들어, 트리에틸실란, 폴리(메틸히드로실록산) (PMHS) 및 1,1,3,3-테트라메틸디실록산 (TMDS), 및 보로히드라이드 시약, 예컨대, 제한하는 것은 아니지만, 소듐 보로히드라이드 및 소듐 트리아세톡시보로히드라이드를 포함한다. 환원제와 함께 사용하기에 적합한 산으로는 트리플루오로아세트산 및 메탄술폰산을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 이어서, 반응식 III에서 화학식 I의 화합물 제조를 위해 본원에 기술된 시약 및 조건을 사용하여, 화학식 K의 알코올을 화학식 G의 BOC-L-알라닌 화합물과 커플링시켜 화학식 L의 화합물을 제조할 수 있다. 마지막으로, 화합물 L을 무수 조건을 사용하여 강산 HX로 처리하여 화학식 C의 아민 염 화합물로 전환시킬 수 있고, 여기서 HCl, HBr, H₂SO₄, H₃PO₄ 또는 CH₃SO₃H로부터 선택될 수 있다.

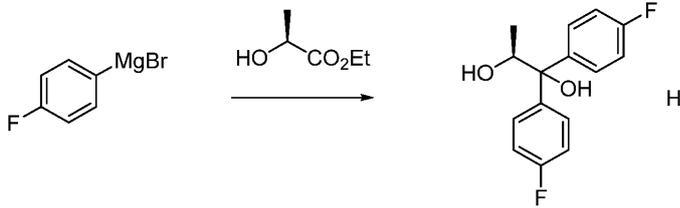
[0092] <반응식 IV>



[0093]

[0094] C. 화학식 H의 화합물의 제조

[0095] 화학식 H의 디올은 본원에 기술된 바와 같이 (4-플루오로페닐)마그네슘 브로마이드 및 (S)-에틸 락테이트로부터 제조될 수 있다. THF 중의 약 3몰 당량의 (4-플루오로페닐)마그네슘 브로마이드의 용액을 약 0°C에서 (S)-에틸 락테이트로 처리할 수 있다. 표준 단리 및 정제 기술을 사용하여 화학식 H의 디올을 회수할 수 있다.



[0096]

[0097] 화학식 H의 화합물과 같은 (S)-(1,1-비스-아릴)프로판-1,2-디올의 제조를 기술하는 화학 문헌으로는 (1) 문헌 [Eur. J. Org. Chem. 2005, 1082], (2) 문헌 [Tetrahedron Lett. 1989, 30, 3659], (3) 문헌 [Tetrahedron: Asymmetry, 1990, 1, 199], 및 (4) 미국 특허 4,628,120을 포함한다. (S)-이소프로필 락테이트에의 아릴 그리냐르(Grignard) 부가를 포함하는 관련된 변환의 경우, (S)-(1,1-비스아릴)프로판-1,2-디올 합성을 위해, 문헌 [J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 3949]를 참조한다.

[0098] D. 화학식 B의 화합물의 제조

[0099] 4-메톡시-3-히드록시피콜린산의, 화학식 B의 3-아세톡시 화합물로의 전환은 화학식 D의 화합물을 아세트산 무수물 및 아세틸 클로라이드로부터 선택된 1종 이상의 아세틸화 시약, 및 피리딘, 알킬 치환된 피리딘, 및 트리알킬아민으로부터 선택된 염기로, 또는 쇼튼-바우만 반응 조건을 사용하여 아세틸화시킴으로써 달성될 수 있다.



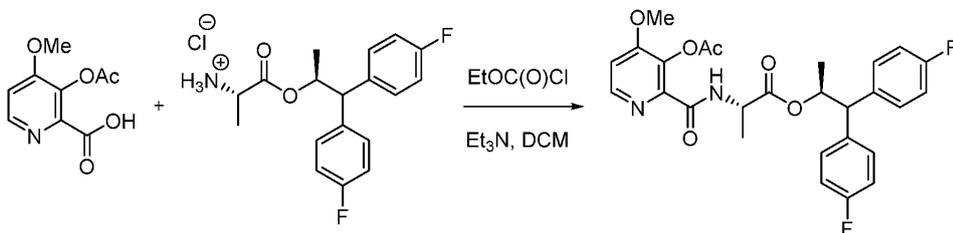
[0100]

[0101] 상기 방법 중 임의의 것에 의해 수득된 생성물은 종래 수단, 예컨대, 증발, 여과 또는 추출에 의해 회수될 수 있고, 표준 방법, 예컨대, 재결정화 또는 크로마토그래피에 의해 정제될 수 있다.

[0102] 하기 실시예는 본 개시내용의 예시하기 위해 제공된다.

[0103] 실시예

[0104] 실시예 1a. (S,S)-1,1-비스(4-플루오로페닐)-프로판-2-일 2-(3-아세톡시-4-메톡시피콜린아미도)프로파노에이트

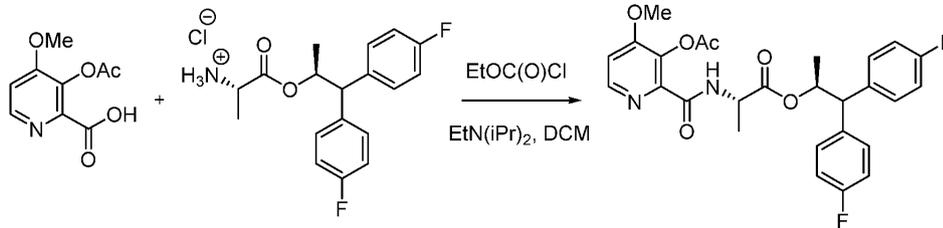


[0105]

[0106] 교반 막대가 장착된 100 mL 플라스크에 3-아세톡시-4-메톡시피콜린산 (427 mg, 2 mmol) 및 DCM (10 mL)을 충전시켰다. 현탁액을 -5°C로 냉각시켰다. 트리에틸아민 (445 mg, 4.4 mmol)을 1분량 첨가한 후, 이어서, 에틸 카르보노클로리데이트 (0.19 mL, 2 mmol)를 시린지를 통해 천천히 첨가하였다. 10분 후, DCM (2 mL) 중의 (S,S)-1,1-비스(4-플루오로페닐)프로판-2-일 2-아미노프로파노에이트 히드로클로라이드 (712 mg, 2 mmol)의 용액을 첨가하였다. HPLC에 의해 반응이 완료된 것으로 나타난 후, 20% K₂CO₃ 수용액 (10 mL)을 충전시키고, 혼합물을 rt에서 30 min 동안 격렬하게 교반하였다. 유기층을 분리시켰다. 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 혼합된 유기층을 물, 1 N HCl 및 물로 세척하였다. 분리된 유기층을 농축시켜 연한 황색 폼 (1.5 g, 98%)을 수득하

었다: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 4H), 7.03 - 6.87 (m, 5H), 5.71 (dq, $J = 9.6, 6.1$ Hz, 1H), 4.55 (dd, $J = 8.0, 7.1$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.22 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -115.61, -115.96; HRMS-ESI (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_6$ 에 대한 계산치, 512.1759; 실측치, 513.1825.

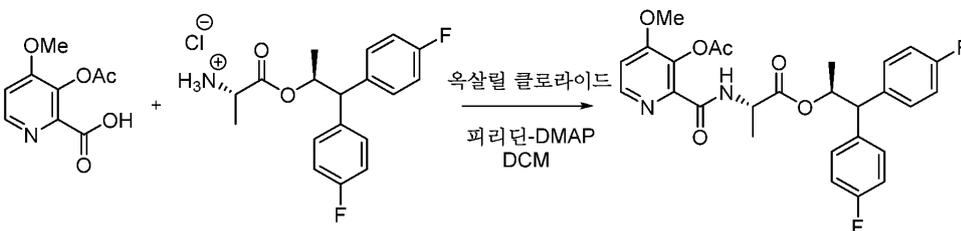
[0107] 실시예 1b. (S,S)-1,1-비스(4-플루오로페닐)-프로판-2-일 2-(3-아세톡시-4-메톡시피콜린아미도)프로파노에이트



[0108]

[0109] 25-30°C에서 대기하에 디클로로메탄 (64.6 L) 및 3-아세톡시-4-메톡시피콜린산 (6.82 kg)을 질소 대기 하에 교반하면서, 스테인리스 스틸 반응기에 충전시켰다. 용액을 -15°C로 냉각시키고, N,N-디이소프로필에틸아민 (9.2 kg, 2.2 eq)을 적가하고, 5 min 동안 교반하였다. 에틸 클로로포르메이트 (3.68 kg, 1.05 eq)를 적가하고, 30 min 동안 교반하였다. 마지막으로, 32.2 L 디클로로메탄 중의 11.5 kg의 (S,S)-1,1-비스(4-플루오로페닐)프로판-2-일 2-아미노프로파노에이트 히드록로라이드의 용액을 적가하고, -15°C에서 30 min 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0-2°C로 가온시키고, 중탄산나트륨 포화 수용액 (57.5 L, 57.5 L 물 중 5.75 kg의 NaHCO_3)을 첨가하고, 10-15 min 동안 교반하였다. 수성 층을 분리시키고, 디클로로메탄 (1 x 57.5 L)으로 추출하였다. 유기 층을 혼합하고, 물 (1 x 57.5 L)로, 이어서, 1 N HCl 및 염수 용액의 혼합물 (1 x 64.4 L, 32.2 L 1 N HCl 및 32.2 L 염수)로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 (11.5 kg)으로 건조시키고, 여과하고, 디클로로메탄 (23.0 L)으로 세척하고, 증류액이 더 이상 관찰되지 않을 때까지, 진공 (500 - 600 mm Hg) 하에 40°C 미만에서 농축시켰다. 이소프로필 알콜 (23.0 L)을 첨가하고, 진공 (500 - 600 mm Hg) 하에 45°C 미만에서 농축시켜 진한 시럽을 수득하였다. 이소프로필 알콜 (11.5 L) 및 n-헵탄 (11.5 L)을 충전시키고, 50 - 55°C로 가열하고, 50 - 55°C에서 30 min 동안 교반하였다. 용액을 25 - 30°C로 냉각시키고, n-헵탄 (11.5 L)을 첨가하고, 용액을 25 - 30°C에서 5 h 동안 교반하였다. 추가의 n-헵탄 (34.5 L)을 첨가하고, 용액을 25 - 30°C에서 6 h 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고, n-헵탄 (57.5 L)으로 세척하고, 진공 (500 - 600 mm Hg)하에 35 - 40°C에서 건조시켜 회백색 분말로서 (S,S)-1,1-비스(4-플루오로페닐)-프로판-2-일 2-(3-아세톡시-4-메톡시피콜린아미도)프로파노에이트 (14.74 kg, 89.0% 수율)를 수득하였다. HPLC (조르박스(Zorbax) SB-페닐, (250 x 4.6) mm, 5.0 μm ; 50:50 물:ACN 중 0.1% 포름산, 유속: 1.0 mL/min) 결과, 생성물은 98.3%로 순수한 것으로 나타났다.

[0110] 실시예 1c. (S,S)-1,1-비스(4-플루오로페닐)-프로판-2-일 2-(3-아세톡시-4-메톡시피콜린아미도)프로파노에이트

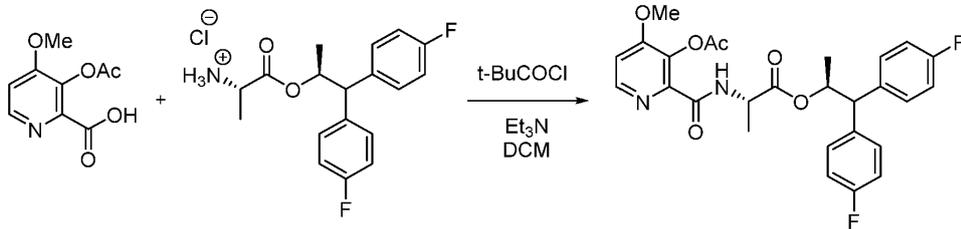


[0111]

[0112] 자기 교반 막대 및 질소 유입구가 장착된 500 mL 플라스크에 3-아세톡시-4-메톡시피콜린산 (11.5 g, 54.5 mmol), DCM (140 ml), 피리딘 (4.84 ml, 59.9 mmol) & 1 방울의 DMF를 충전시켰다. 플라스크를 0°C로 냉각시키고, 옥살릴 클로라이드 (4.77 ml, 54.5 mmol)를 시린지를 통해 천천히 첨가하였다. 생성된 어두운 색의 용액을 대략 15 min 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 캐놀라를 통해 1 L 플라스크 중 DCM (70 ml) 중의 (S,S)-1,1-비스(4-플루오로페닐)프로판-2-일 2-아미노프로파노에이트 히드록로라이드 (19.38 g, 54.5 mmol) 및 트리에틸아민 (15.94 ml, 114 mmol)의 냉 (0°C) 현탁액에 첨가하였다. 첨가 완료시, 배쓰를 제거하고, 용액을 rt로 가온시켰다. LCMS에 의해 판단컨대, 반응 완료시, 반응 혼합물을 NH_4Cl 포화 수용액 (200 mL)에 붓고, 분별 깔때기로 옮겨 담았다. 유기층을 분리시키고, 수성 층을 CH_2Cl_2 (1 x 200 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기층을

Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 황갈색 폼/검은색 오일을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중 0-100% 구배 에틸 아세테이트)을 통해 정제하여 분홍색 고체 폼으로 표제 화합물 (14 g, 50.2%, 90% 순도)을 수득하였고: 분광분석 데이터는 상기 열거되어 있는 것과 동일하다.

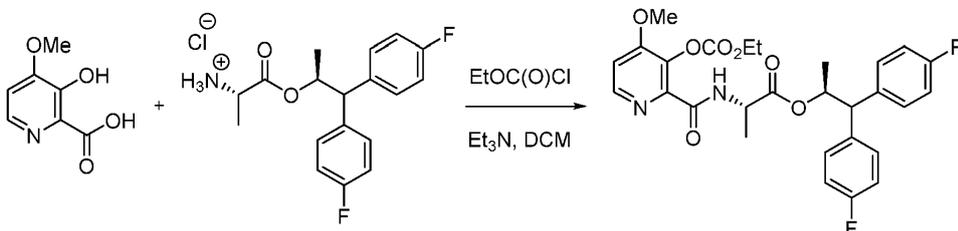
[0113] 실시예 1d. (S,S)-1,1-비스(4-플루오로페닐)-프로판-2-일 2-(3-아세톡시-4-메톡시피롤린아미도)프로파노에이트



[0114]

[0115] 자기 교반 막대 및 질소 유입구가 장착된 100 mL 플라스크에 3-아세톡시-4-메톡시피롤린산 (1.00 g, 4.74 mmol), DCM (23.7 ml), 및 triethylamine (0.661 ml, 4.74 mmol)을 충전시켰다. 플라스크를 0°C로 냉각시키고, 피발로일 클로라이드 (0.583 ml, 4.74 mmol)를 반응 혼합물에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 15 min 동안 교반하였다. 이어서, (S,S)-1,1-비스(4-플루오로페닐)프로판-2-일 2-아미노프로파노에이트 히드록로라이드 (1.685 g, 4.74 mmol)를 1 분량 첨가하였다. 반응 혼합물을 NH₄Cl 포화 수용액에 붓고, 분별 깔때기로 옮겨 담았다. 유기층을 분리시키고, NaHCO₃ 포화 수용액, 이어서, 염수로 세척한 후, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용액을 여과하고, 농축시켜 회백색 폼을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중 0-100% 구배 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 백색 폼으로써 표제 화합물 (1.7 g, 59.5%, 90% 순도)을 수득하였고: 분광분석 데이터는 상기 열거되어 있는 것과 동일하다.

[0116] 실시예 1e. (S,S)-1,1-비스(4-플루오로페닐)-프로판-2-일 2-(3-((에톡시카르보닐)옥시)-4-메톡시피롤린아미도)프로파노에이트

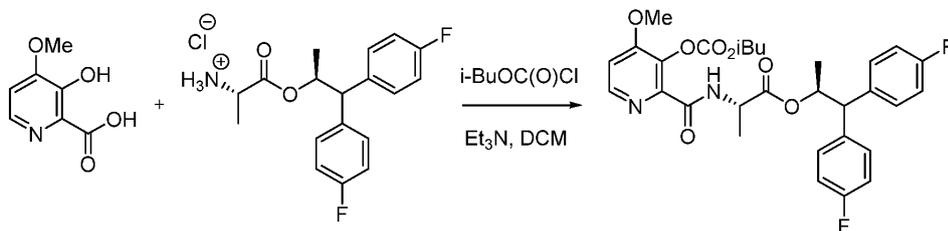


[0117]

[0118] 교반 막대가 장착된 250 mL 플라스크를 3-히드록시-4-메톡시피롤린산 (0.846 g, 5 mmol)으로 충전시키고, 질소로 재충전시켰다. DCM (25 mL)을 반응 플라스크에 첨가하고, 생성된 백색 불균질 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. triethylamine (2.3 mL, 16.5 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물은 10분 동안 격렬하게 교반시키는 동안 무색의 균질 용액이 되었다. 에틸 클로로포르메이트 (1.0 mL, 10.5 mmol)를 반응 혼합물에 천천히 첨가하였고, 백색 침전물이 형성되기 시작하였다. 0°C에서 15 min 동안 교반한 후, (S,S)-1,1-비스(4-플루오로페닐)프로판-2-일 2-아미노프로파노에이트 히드록로라이드 (1.78 g, 5.00 mmol)를 1 분량 플라스크에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 3 min 동안 교반하였고, 이 시점에 반응물을 20 mL의 물 및 5 mL의 2 N HCl로 웬칭시켰다. 2상 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 분별 깔때기로 옮겨 담았다. 층을 분리시키고, 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 연한 황색 오일을 수득하였다. 조 물질을 에틸 아세테이트/헥산 구배로 용출시킴으로써 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물 (2.3 g, 85%)을 수득하였다: mp 48-64°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 - 8.25 (m, 2H), 7.38 - 7.12 (m, 4H), 7.09 - 6.85 (m, 5H), 5.71 (dq, J = 9.7, 6.2 Hz, 1H), 4.67 - 4.54 (m, 1H), 4.34 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.04 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.22 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172.1, 162.2, 161.7 (d, J = 246.0 Hz), 161.6 (d, J = 245.6 Hz), 159.4, 152.5, 146.8, 141.7, 137.7, 136.9, 136.8, 129.6 (d, J = 7.8 Hz), 129.5 (d, J = 7.8 Hz), 115.7 (d, J = 21.4 Hz), 115.4 (d, J = 21.2 Hz), 110.0, 73.1, 65.4, 56.3, 56.1, 47.8, 19.1, 18.1, 14.1; ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -115.59,

-115.95; HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ C₂₈H₂₉F₂N₂O₇에 대한 계산치, 543.1937; 실측치, 543.1932.

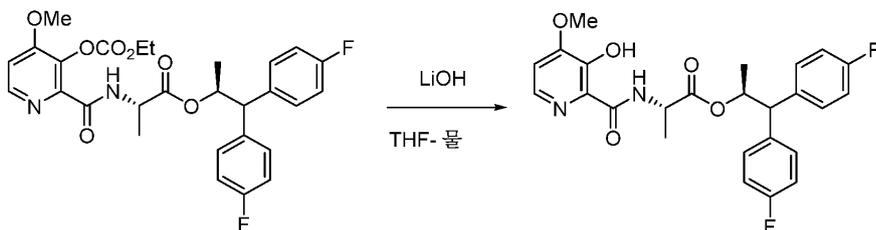
[0119] 실시예 1f. (S,S)-1,1-비스(4-플루오로페닐)-프로판-2-일 2-(3-((이소부톡시카르보닐)옥시)-4-메톡시피콜린아미도)프로파노에이트



[0120]

[0121] 교반 막대가 장착된 250 mL 플라스크를 3-히드록시-4-메톡시피콜린산 (0.846 g, 5 mmol)으로 충전시키고, 질소로 재충전시켰다. DCM (25 mL)을 반응 플라스크에 첨가하고, 생성된 백색 불균질 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. triethylamine (2.3 mL, 16.5 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물은 10분 동안 격렬하게 교반시키는 동안 무색의 균질 용액이 되었다. 이소부틸 클로로포르메이트 (1.4 mL, 10.5 mmol)를 반응 혼합물에 천천히 첨가하였고, 백색 침전물이 형성되기 시작하였다. 0°C에서 15 min 동안 교반한 후, (S,S)-1,1-비스(4-플루오로페닐)프로판-2-일 2-아미도프로파노에이트 히드로클로라이드 (1.78 g, 5.00 mmol)를 1 분량 플라스크에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 3 min 동안 교반하였고, 이 시점에 반응물을 20 mL의 물 및 5 mL의 2 N HCl로 퀘칭시켰다. 2상 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 분별 깔때기로 옮겨 담았다. 층을 분리시키고, 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 연한 황색 오일을 수득하였다. 조 물질을 에틸 아세테이트/헥산 구배로 용출시킴으로써 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물 (2.3 g, 81%)을 수득하였다: mp 47-63°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 - 8.26 (m, 2H), 7.26 - 7.18 (m, 4H), 7.04 - 6.88 (m, 5H), 5.71 (dq, J = 9.6, 6.2 Hz, 1H), 4.66 - 4.51 (m, 1H), 4.07 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 4.04 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.19 - 1.98 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.99 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172.2, 162.2, 161.73 (d, J = 246.0 Hz), 161.65 (d, J = 245.6 Hz), 159.4, 152.6, 146.8, 141.7, 137.8, 136.9, 136.9, 129.61 (d, J = 7.8 Hz), 129.54 (d, J = 8.0 Hz), 115.68 (d, J = 21.3 Hz), 115.39 (d, J = 21.3 Hz), 109.9, 75.3, 73.1, 56.3, 56.1, 47.8, 27.8, 19.1, 18.9, 18.1; ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -115.59, -115.95; HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ C₃₀H₃₃F₂N₂O₇에 대한 계산치, 571.2250; 실측치, 571.2253.

[0122] 실시예 1g. (S,S)-1,1-비스(4-플루오로페닐)-프로판-2-일 2-(3-히드록시-4-메톡시피콜린아미도)프로파노에이트

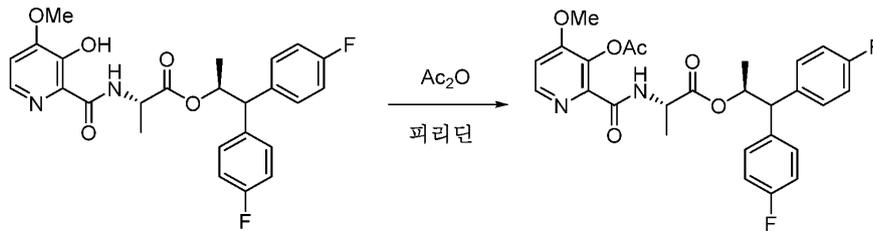


[0123]

[0124] 교반 막대가 장착된 바이알에 (S,S)-1,1-비스(4-플루오로페닐)프로판-2-일 2-(3-((에톡시카르보닐)옥시)-4-메톡시피콜린아미도)프로파노에이트 (543 mg, 1 mmol, 8:1의, 표제 출발 물질 대 생성물인 (S,S)-1,1-비스(4-플루오로페닐)프로판-2-일 2-(3-히드록시-4-메톡시피콜린아미도)프로파노에이트의 혼합물로서 사용) 및 THF (5 mL)를 충전시켰다. 수산화리튬 수화물 (71 mg, 1.69 mmol)을 별개의 바이알에 넣고, 물 (2.5 mL) 중에서 용해시키고, 반응 플라스크에 첨가하였다. 반응물은 즉시 투명 무색에서 황색으로 변색되었다. 반응물을 RT에서 3h 동안 교반하였다. 2 N HCl (0.8 mL)을 이용하여 반응물을 pH 2로 산성화시키고, 25 mL의 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 유기층을 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 조 물질을 에틸 아세테이트/헥산 구배로 용출시킴으로써 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하여 백색 폼으로서 표제 화합물 (397 mg, 84%)을 수득하였다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.06 (s, 1H), 8.32 (dd, J = 6.7, 4.3 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.32 -

7.14 (m, 4H), 7.03 - 6.89 (m, 4H), 6.87 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.73 (dq, J = 9.8, 6.2 Hz, 1H), 4.61 - 4.47 (m, 1H), 4.05 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.25 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.6, 168.6, 161.8 (d, J = 246.1 Hz), 161.7 (d, J = 245.7 Hz), 155.4, 148.8, 140.4, 136.8 (d, J = 3.4 Hz), 136.7 (d, J = 3.4 Hz), 130.4, 129.5 (d, J = 7.8 Hz), 129.5 (d, J = 7.8 Hz), 115.7 (d, J = 21.3 Hz), 115.4 (d, J = 21.3 Hz), 109.5, 73.3, 56.1, 56.1, 47.9, 19.1, 17.7; ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -115.46, -115.80; HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ C₂₅H₂₅F₂N₂O₅에 대한 계산치, 471.1726; 실측치, 471.1724.

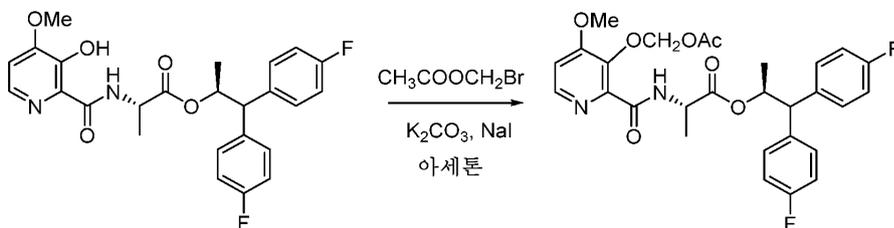
[0125] 실시예 1h. (S,S)-1,1-비스(4-플루오로페닐)-프로판-2-일 2-(3-아세톡시-4-메톡시피콜린아미도)프로파노에이트



[0126]

[0127] 교반 막대가 장착된 2 L 플라스크에 (S,S)-1,1-비스(4-플루오로페닐)-프로판-2-일 2-(3-히드록시-4-메톡시피콜린아미도)프로파노에이트 (25 g, 51.0 mmol), 피리딘 (250 mL) 및 아세트산 무수물 (250 mL, 2.65 mol)을 충전시켰다. 반응물을 RT에서 1h 동안 교반시킨 후, 용매를 진공 하에 제거하였다. 헵탄을 첨가하고, 혼합물을 농축시켰다. 상기 단계를 반복하여 임의의 잔류 용매가 확실하게 완전히 공비 제거될 수 있도록 하였다. 디클로로메탄 및 포화 수성 염화암모늄을 잔류물에 첨가하고, 층을 분리시켰다. 수성 층을 디클로로메탄 (1x)으로 추출하고, 혼합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 회백색 폼을 수득하였다. 조 물질을 에틸 아세테이트/헥산 구배로 용출시킴으로써 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하여 백색 폼으로서 표제 화합물 (25.1 g, 95%, 99% 순도)을 수득하였다: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (s, br, 1H), 8.32 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 4H), 7.04 - 6.88 (m, 5H), 5.71 (dq, J = 9.6, 6.1 Hz, 1H), 4.62 - 4.49 (m, 1H), 4.04 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.22 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 172.2, 170.3, 162.9, 161.7 (d, J = 246.1 Hz), 161.6 (d, J = 245.6 Hz), 160.3, 145.7, 144.0, 142.4, 136.9 (d, J = 3.3 Hz), 136.8 (d, J = 3.4 Hz), 129.6 (d, J = 5.9 Hz), 129.5 (d, J = 5.8 Hz), 115.7 (d, J = 21.3 Hz), 115.4 (d, J = 21.1 Hz), 109.6, 73.0, 56.2, 56.1, 48.0, 20.9, 19.2, 17.8; ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -115.60, -115.96; HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ C₂₇H₂₇F₂N₂O₆에 대한 계산치, 513.1832; 실측치, 513.1849.

[0128] 실시예 1i. (S,S)-1,1-비스(4-플루오로페닐)-프로판-2-일 2-(3-아세톡시메톡시-4-메톡시피콜린아미도)프로파노에이트

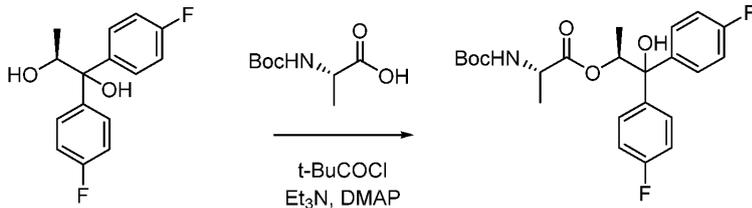


[0129]

[0130] 교반 막대, 환류 응축기, 열전대 및 질소 유입구가 장착된 3목 500 mL 플라스크에 (S,S)-1,1-비스(4-플루오로페닐)-프로판-2-일 2-(3-히드록시-4-메톡시피콜린아미도)프로파노에이트 (4.9 g, 10.42 mmol) 및 아세톤 (104 mL)을 충전시켰다. 고체 탄산칼륨 (2.88 g, 20.83 mmol)을 첨가한 후, 이어서, 브로모메틸 아세테이트 (1.532 mL, 15.62 mmol)를 첨가하였다. 촉매량의 NaI를 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 50°C로 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 에틸 아세테이트/헥산 구배로 용출시킴으로써 실리카 겔 크로마

토그래피를 통해 정제하여 백색 폼으로서 표제 화합물 (3.9 g, 69%)을 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 4H), 7.02 - 6.91 (m, 5H), 5.76 - 5.70 (m, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.56 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.24 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 172.2, 170.3, 162.9, 161.7 (d, $J = 246.0$ Hz), 161.6 (d, $J = 245.5$ Hz), 160.3, 145.7, 144.0, 142.3, 136.9 (d, $J = 3.3$ Hz), 136.8 (d, $J = 3.3$ Hz), 129.6 (d, $J = 7.8$ Hz), 129.5 (d, $J = 7.9$ Hz), 115.7 (d, $J = 21.4$ Hz), 115.4 (d, $J = 21.3$ Hz), 109.6, 89.5, 73.0, 56.2, 56.1, 48.1, 20.8, 19.1, 17.8; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -115.59, -115.97; HRMS-ESI (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$ 에 대한 계산치, 543.1937; 실측치, 543.1948.

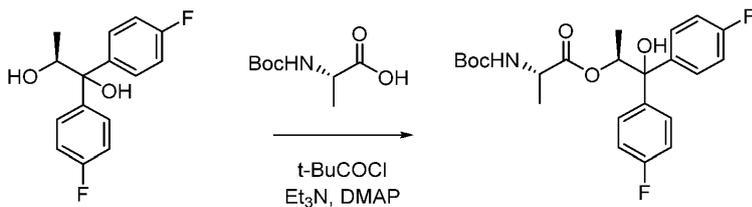
[0131] 실시예 1j. (S,S)-1,1-비스(4-플루오로페닐)-1-히드록시프로판-2-일 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로판오에이트



[0132]

[0133] 교반 막대가 장착된 250 mL 플라스크에 (S)-2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]프로판산 (5.68 g, 30.0 mmol) 및 DCM (125 ml)을 충전시키고, 0°C로 냉각시켰다. 트리에틸아민 (8.72 mL, 62.5 mmol)을 반응 플라스크에 첨가하였다. 피발로일 클로라이드 (3.69 ml, 30.0 mmol)를 반응 혼합물에 천천히 첨가함에 따라, 백색 침전물이 형성되기 시작하였다. 0°C에서 15 min 동안 교반한 후, (S)-1,1-비스(4-플루오로페닐)프로판-1,2-디올 (6.61 g, 25 mmol)을 첨가한 후, 이어서, N,N-디메틸피리딘-4-아민 (0.153 g, 1.250 mmol)을 첨가하였고, 이는 최대 4.4°C까지 발열로 이어졌다. 첨가 후, 반응물을 RT에서 2h 동안 교반하였다. 반응물을 물로 퀀칭시키고, 층을 분리시켰다. 수성 층을 1회에 걸쳐 DCM으로 추출하였다. 혼합된 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 오일을 수득하였다. 조 물질을 에틸 아세테이트/헥산 구배로 용출시킴으로써 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물 (8.75 g, 80%)을 수득하였다: mp 50-60°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.03 - 6.94 (m, 4H), 5.91 (q, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.96 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 3.02 - 2.73 (m, 1H), 1.41 (s, 8H), 1.18 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 172.4, 161.9 (d, $J = 246.7$ Hz), 161.9 (d, $J = 246.7$ Hz), 155.0, 140.7 (d, $J = 3.3$ Hz), 138.6 (d, $J = 2.8$ Hz), 127.5 (d, $J = 8.0$ Hz), 127.4 (d, $J = 8.2$ Hz), 115.2 (d, $J = 21.6$ Hz), 80.0, 79.0, 74.9, 49.2, 28.3, 18.0, 14.4 (부수적 증가물에 기인하여 한 피크 누락); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -115.21, -115.25; HRMS-ESI (m/z) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_2\text{NaO}_5$ 에 대한 계산치, 458.1750; 실측치, 458.1760.

[0134] 실시예 1k. (S,S)-1,1-비스(4-플루오로페닐)-1-히드록시프로판-2-일 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로판오에이트



[0135]

[0136] 25 - 30°C에서 무수 THF (49.4 L, 7.6 부피) 및 Boc-L-알라닌 (6.3 kg, 1.35 eq)을 질소 대기 하에 교반하면서, 스테인리스 스틸 반응기에 충전시켰다. 반응 혼합물을 0 - 3°C로 냉각시키고, 트리에틸아민 (9.7

L, 2.8 eq)을 0 - 3°C에서 적가하고, 5 min 동안 교반하였다. 피발로일 클로라이드 (4.0 Kg, 1.35 eq)를 0 - 3°C에서 적가하고, 0 - 3°C에서 1 h 동안 교반하였다. 4-(디메틸아미노)피리딘 (0.15 kg, 0.05 eq)을 1 분량 첨가하고, 5 min 동안 교반하였다. 마지막으로, THF 중의 (S,S)-1,1-비스(4-플루오로페닐)프로판-1,2-디올의 용액 (6.5 kg, 19.5 L의 THF 중 1.0 eq)을 0 - 3°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 25 - 30°C에서 3 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증류액이 더 이상 관찰되지 않을 때까지, 진공 (500 - 600 mm Hg) 하에 40°C 미만에서 농축시켰다. 에틸 아세테이트 (49.4 L) 및 물 (24.7 L)을 첨가하고, 10 min 동안 교반하였다. 층을 분리시켰다. 유기층을 염화암모늄 포화 용액 (1 x 24.7 L)으로, 이어서, 중탄산나트륨 포화 용액 (1 x 24.7 L) 및 염수 용액 (1 x 13.0 L)으로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 (3.25 kg)으로 건조시키고, 여과하고, 에틸 아세테이트 (6.5 L)로 세척하고, 증류액이 더 이상 관찰되지 않을 때까지, 진공 (500 - 600 mm Hg) 하에 40°C 미만에서 완전히 농축시켰다. 헥산 (10.4 L)을 첨가하고, 진공 (500 - 600 mm Hg) 하에 40°C 미만에서 농축시켜 진한 시럽을 수득하였다. 헥산 (13.0 L)을 첨가하고, 25 - 30°C에서 10 min 동안 교반하였다. 용액을 진정 생성물 (13.0 g)과 함께 시딩하고, 25 - 30°C에서 12 h 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 헥산 (2 x 6.5 L, 2.0 부피)으로 세척하고, 진공 (500 - 600 mm Hg)하에 38 - 42°C에서 건조시켜 회백색 고체로서 (S,S)-1,1-비스(4-플루오로페닐)-1-히드록시프로판-2-일 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로파노에이트(8.4 kg, 78.4% 수율)를 수득하였다. HPLC (하이퍼실(Hypersil) BDS C18, (250 x 4.6) mm, 5.0 μm; A: 0.1% 물 중 TFA, B: ACN, 유속: 1.0 mL/min) 결과, 생성물은 94.0%로 순수한 것으로 나타났다.

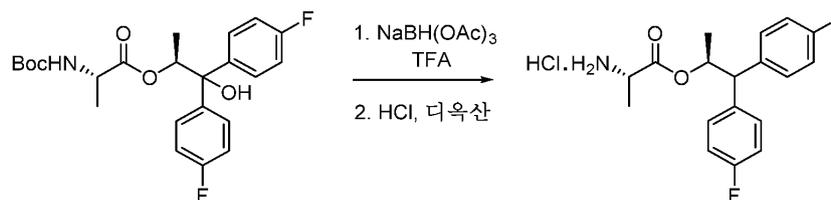
[0137] 실시예 11. (S,S)-1,1-비스(4-플루오로페닐)프로판-2-일 2-아미노프로파노에이트 히드로클로라이드



[0138]

[0139] 교반 막대, 온도 프로브 및 질소 유입구가 장착된 3목 플라스크에 트리플루오로아세트산 (8.85 ml, 115 mmol)을 충전시키고, 0°C로 냉각시켰다. 소듐 보로히드라이드 (0.434 g, 11.5 mmol)를 천천히 첨가한 후, 이어서, DCM (2.3 mL) 중 (S,S)-1,1-비스(4-플루오로페닐)-1-히드록시프로판-2-일 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로파노에이트 (1g, 2.3 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 1 h, 및 이어서, RT에서 3h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 pH > 12가 될 때까지 2 M NaOH로 켄칭시키고, DCM으로 희석시켰다. 유기층을 염수로 세척하였다. 혼합된 수성 층을 1회에 걸쳐 DCM으로 추출하였다. 혼합된 유기층을 농축시켜 오일을 수득하였다. 아민의 조 유리 염기를 2 mL의 디옥산 중의 4 M HCl로 처리한 후, 농축시켜 분홍색 점착성 오일을 수득하였다. MTBE (2 mL)을 첨가하였고, 백색 침전물이 형성되기 시작하였다. 불균질 혼합물을 0°C에서 30 min 동안 교반하였다. 불균질 혼합물을 진공 여과하여 백색 고체로서 표제 화합물 (355 mg, 40%)을 수득하였다: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (s, 3H), 7.56 - 7.40 (m, 4H), 7.18 - 7.10 (m, 4H), 5.77 (dq, J = 12.2, 6.2 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.91 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 169.5, 161.0 (d, J = 243.2 Hz), 160.9 (d, J = 242.7 Hz), 137.8 (d, J = 3.2 Hz), 137.3 (d, J = 3.2 Hz), 130.0 (d, J = 7.9 Hz), 129.8 (d, J = 7.9 Hz), 115.4 (d, J = 21.1 Hz), 115.2 (d, J = 21.0 Hz), 73.7, 54.7, 47.6, 18.8, 15.0; ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -115.89, -116.29; ESIMS m/z 320.1 ([M+H]⁺).

[0140] 실시예 1m. (S,S)-1,1-비스(4-플루오로페닐)프로판-2-일 2-아미노프로파노에이트 히드로클로라이드

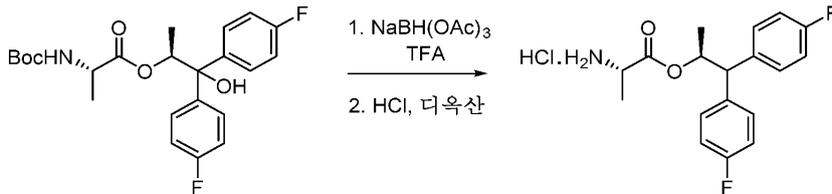


[0141]

[0142] 0°C에서 교반 막대, 온도 프로브 및 질소 유입구가 장착된 3목 플라스크에 소듐 트리아세톡시보로히드라이드

(4.24 g, 20 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (15.4 ml, 200 mmol)을 충전시켰다. 0-5°C에서 10-15분 후, DCM (5 mL) 중의 (S,S)-1,1-비스(4-플루오로페닐)-1-히드록시프로판-2-일 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로파노에이트 (4.35 g, 10 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 4-5h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, DCM으로 재희석시켰다. 유기층을 20% K₂CO₃ 수용액으로 세척하였다. 수성 층을 추가의 DCM으로 추출하였다. 혼합된 유기층을 물로 세척하였다. 유기층을 농축시켜 오일을 수득하였다. 아민의 조 유리 염기를 MTBE로 희석시킨 후, 디옥산 중의 4 M HCl (3.0 mL)로 처리하였다. 백색 침전물이 형성되기 시작하였다. 불균질 혼합물을 RT에서 0.5-1시간 동안 교반하였다. 고체 생성물을 진공 여과하여 백색 고체로서 표제 화합물 (2.7 g, 75%)을 수득하였고: 분광분석 데이터는 실시예 11에서 단리된 화합물과 동일하였다.

[0143] 실시예 1n. (S,S)-1,1-비스(4-플루오로페닐)프로판-2-일 2-아미노프로파노에이트 히드로클로라이드



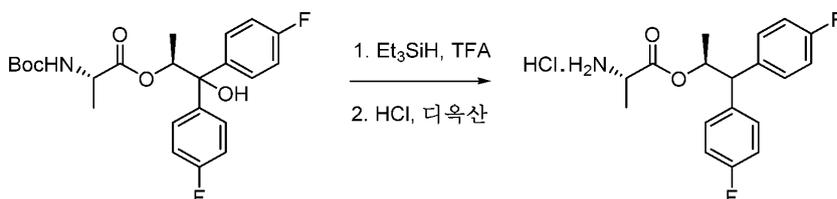
[0144]

[0145] 25 - 30°C에서 트리플루오로아세트산 (170.3 L)을 질소 대기 하에 교반하면서, 유리 라이닝형 반응기에 충전시키고, 0 - 2°C로 냉각시켰다. 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (29.7 kg, 2.7 eq)를 0 - 10°C에서 소량씩 첨가하고 (매 5 min 간격으로 4 로트), 13 - 17°C에서 30 min 동안 교반하였다. 온도를 8 - 10°C로 유지시킴으로써 디클로로메탄 중 (S,S)-1,1-비스(4-플루오로페닐)-1-히드록시프로판-2-일-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로파노에이트의 용액 (22.7 kg, 1.0 equiv., 22.7 L의 디클로로메탄 중)을 적가하고, 13 - 17°C에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 진공 (500 - 600 mm Hg) 하에 50°C 미만에서 농축시킨 후, 매스를 톨루엔 (2 x 90.8 L)과 함께 공동으로 증발시켜 연한 황색 시럽을 수득하고, 이를 디클로로메탄 (227 L) 중 용해시켰다. 15% 염화암모늄 수용액 (794.5 L)을 25 - 30°C에서 상기 매스에 천천히 첨가하고, 25 - 30°C에서 15 min 동안 교반하였다. 층을 분리시켰다. 수성 층을 디클로로메탄 (2 x 113.5 L)으로 추출하였다. 혼합된 유기 추출물을 염수 (1 x 113.5 L)로 세척하고, 황산나트륨 (22.7 kg)로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 진공 (500 - 600 mm Hg) 하에 35°C 미만에서 농축시켜 연갈색 시럽을 수득하였다. MTBE (68.1 L) 및 n-헵탄 (22.7 L)을 시럽에 첨가하고, 8 - 12°C로 냉각시켰다. 디옥산 중 4 N HCl (20.45 L)을 8 - 12°C에서 첨가하고, 25 - 30°C에서 30 min 동안 교반하였다. n-헵탄 (113.5 L)을 첨가하고, 25 - 30°C에서 30 min 동안 교반하였다. 생성된 고체를 질소 하에 여과하고, n-헵탄 (68.1 L)으로 세척하여 제1 수확물을 수득하였다.

[0146] 여액을 진공 (500 - 600 mm Hg) 하에 50°C 미만에서 농축시켰다. MTBE (45.4 L) 및 디옥산 중 4 N HCl (11.4 L)을 첨가하고, 25 - 30°C에서 1 h 동안 교반하였다. 용액을 진공 (500 - 600 mm Hg) 하에 50°C 미만에서 농축시켜 갈색 시럽을 수득하였다. MTBE (22.7 L) 및 n-헵탄 (68.1 L)을 충전시키고, 25 - 30°C에서 5 h 동안 교반하고, 질소 하에 여과하고, n-헵탄 (45.4 L, 2.0 부피)으로 세척하여 제2 수확물을 수득하였다.

[0147] 2개의 수확물, 2-프로판올 (74.9 L) 및 n-헵탄 (74.9 L)을 유리 라이닝형 반응기에 첨가하고, 질소 대기하에 25 - 30°C에서 교반하였다. 상기 매스를 75 - 80°C로 가열하고, 75 - 80°C에서 30 min 동안 유지시켰다. 매스를 25 - 30°C로 천천히 냉각시키고, 25 - 30°C에서 12 h 동안 유지시켰다. 고체를 여과하고, n-헵탄 중 50% 2-프로판올 (68.1 L)로 세척하고, 진공 (500 - 600 mm Hg)하에 40 - 45°C에서 건조시켜 회백색 분말로서 순수한 (S,S)-1,1-비스(4-플루오로페닐)프로판-2-일 2-아미노프로파노에이트 히드로클로라이드 (11.54 kg, 62.2% 수율)를 수득하였다. HPLC (조르박스 300 SCX, (250 x 4.6) mm, 5.0 μm; 55:45 [200 mm 포스페이트 완충제 (pH:3):ACN], 유속: 2.0 mL/min) 결과, 생성물은 94.0%로 순수한 것으로 나타났다.

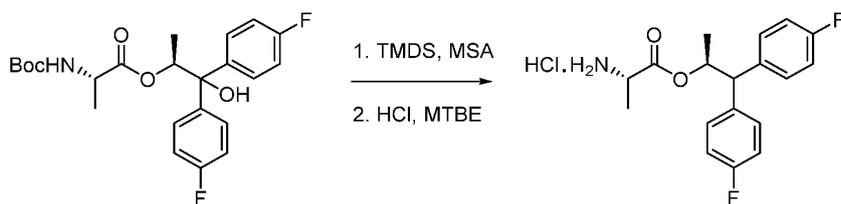
[0148] 실시예 1o. (S,S)-1,1-비스(4-플루오로페닐)프로판-2-일 2-아미노프로파노에이트 히드로클로라이드



[0149]

[0150] 교반 막대, 온도 프로브 및 질소 유입구가 장착된 25 mL 플라스크에 (S,S)-1,1-비스(4-플루오로페닐)-1-히드록시프로판-2-일 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로파노에이트 (3.0 g, 6.89 mmol), 이어서, CH₂Cl₂ (10 mL), 및 트리에틸실란 (4.4 mL, 27.56 mmol, 4 eq.)을 충전시켰다. 얼음 배쓰를 이용하여 플라스크의 내부 온도는 4 °C로 유지시켰다. 트리플루오로아세트산 (10 mL, 130 mmol, 19 eq.)을 15분 동안에 걸쳐 첨가하였다. 첨가하는 동안 내부 온도는 8°C를 초과하지 않았다. 반응물을 실온으로 가온시키고, 4시간 동안 교반하였다. LC-MS 결과, 생성물로 완전히 전환된 것으로 나타났다. 감압하에 용매를 제거하고, CH₂Cl₂ (3 x 20 mL)와 함께 공동으로 증발시켰다. 생성된 오일을 CH₂Cl₂ (50 mL) 중에 용해시키고, 10분 동안에 걸쳐 소량씩 NaHCO₃ 포화 용액 (100 mL)에 첨가하였다. 수성 층을 CH₂Cl₂ (25 mL)로 추출하고, 혼합된 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 오일을 MTBE (15 mL)에 용해시키고, 디옥산 중 4 N HCl (1.8 mL)을 첨가하여 백색 침전물을 수득하였다. 2-프로판올/헵탄으로부터 고체를 재결정화시키고, 여과에 의해 수집하고, 헵탄으로 세척하고, 50°C 진공 오븐에서 건조시켜 75%의 수율로 1.85 g의 최종 화합물을 수득하였다. 분광분석 데이터는 실시예 1h에서 단리된 화합물과 동일하였다.

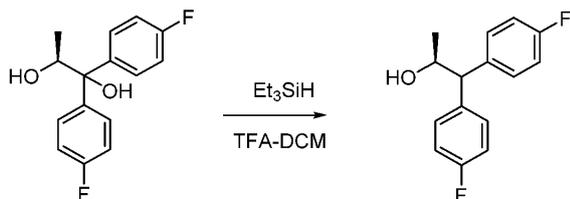
[0151] 실시예 1p. (S,S)-1,1-비스(4-플루오로페닐)프로판-2-일 2-아미노프로파노에이트 히드로클로라이드



[0152]

[0153] 자기 교반 막대, 열전대 및 질소 유입구가 장착된 250 mL, 3목 둥근 바닥 플라스크에서, MsOH (15.0 mL, 230.0 mmol) 및 CH₂Cl₂ (15 mL)의 혼합물을 1°C로 냉각시켰다. 1,1,3,3-테트라메틸디실록산 (TMDS) (4.1 mL, 23.0 mmol)을 첨가하였다. 내부 온도를 3°C 미만으로 유지시키기 위해 1시간 동안에 걸쳐 CH₂Cl₂ (15 mL) 중의 출발 물질 (10.1 g, 23.0 mmol)의 용액을 천천히 적가하였다. 첨가 완료 후, 반응 혼합물을 45 min 동안 교반하였고, HPLC 분석에 따르면, 이 시점에 반응은 완성되었다. 내부 온도를 20°C 미만으로 유지시키면서, 탄산나트륨 수용액 (포화, 200 mL)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 분별 깔때기로 옮겨 담았다. 층을 분리시켰다. 수성 층을 CH₂Cl₂ (20 mL x 1)로 추출하였다. 혼합된 유기층은 흔탁하였고, 염수 (20 mL x 1)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하여 회백색 구(goo)를 수득하였다. 조 물질을 MTBE (125 mL)로 용해시키고, 교반시키면서 HCl (CPME 중 3 M, 11.5 mL)을 첨가하였다. 백색 고체를 수집하고, 헵탄 (50 mL)으로 세척하였다. 물질을 흡 후드에서 밤새도록 건조시켰다. 8.03 g 고체를 수득하였다 (98% 수율, 내부 표준을 이용한 HPLC에 의하면, 89% 순도). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (bs, 3H), 7.21 (tdd, J = 7.2, 5.1, 2.0 Hz, 4H), 6.98 (td, J = 8.6, 6.2 Hz, 4H), 5.77 - 5.59 (m, 1H), 4.05 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.96 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.23 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 7.2 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -115.16, -115.52. ESIMS m/z 320.1 ([M+H]⁺).

[0154] 실시예 1q. (S)-1,1-비스(4-플루오로페닐)프로판-2-올

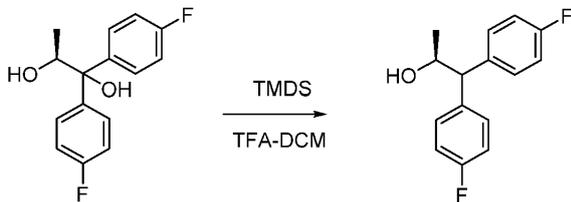


[0155]

[0156] 5 L 플라스크에 (S)-1,1-비스(4-플루오로페닐)프로판-1,2-디올 (120 g, 431 mmol) 및 DCM (1,200 mL)을 충전시켰다. 플라스크를 0°C 냉각시키고, 트리에틸실란 (689 mL, 4314 mmol)을 첨가한 후, TFA (332 mL, 4314 mmol)를 첨가하였다. 12분 동안 첨가하고, 온도는 -3°C에서 -2°C로 상승하였다. 혼합물을 0°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 1 hr 후, 반응 혼합물을 얼음 배쓰에서 그대로 유지시키면서, pH ~10이 될 때까지 4 N NaOH (~1.2

L)로 증화시켰다. 층을 분리시키고, 수성 상을 디클로로메탄 (1x)으로 추출하였다. 혼합된 유기 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 159 g의 연한 황색 오일을 수득하였다. 조 물질을 1.5 kg ISCO 실리카 칼럼 상에 로딩하고, EtOAc/헥산 구배로 용출시켜 90.3 g의 백색 고체 (83%)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 7.05 - 6.93 (m, 4H), 4.45 (m, 1H), 3.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 1.63 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 161.8 (d, J = 245.7 Hz), 161.6 (d, J = 245.4 Hz), 138.2 (d, J = 3.3 Hz), 137.0 (d, J = 3.3 Hz), 130.2 (d, J = 7.8 Hz), 129.6 (d, J = 7.9 Hz), 115.7 (d, J = 21.2 Hz), 115.5 (d, J = 21.0 Hz), 70.1, 58.6, 21.6. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -115.84, -116.16. ESIMS m/z 231.3 ([M-OH]⁺). 등용매 85% 헥산 (0.1% 트리플루오로아세트산) 및 15% 이소프로판올 (0.1% 트리플루오로아세트산) 이동상 (10 μl 주입)과 함께 키랄팩(Chiralpak) IA 칼럼 (250 x 4.6 mm, P/N: 80325)을 이용하여 키랄 HPLC 분석을 수행하였다. 265 nm으로 설정된 UV 검출기를 사용하였을 때, 거울상이성질체 #1 (주(major))은 6.2분에서 용출되었고, 거울상이성질체 #2 (부(minor))는 6.8분에서 용출되었다. 거울상이성질체 순도는 98% ee인 것으로 측정되었다.

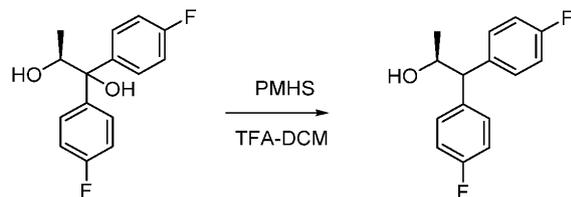
[0157] 실시예 1r. (S)-1,1-비스(4-플루오로페닐)프로판-2-올



[0158]

[0159] 자기 교반기, 열전대 및 질소 유입구가 장착된 50 mL, 3목 둥근 바닥 플라스크에 (S)-1,1-비스(4-플루오로페닐)프로판-1,2-디올 (1.0 g, 3.8 mmol), CH₂Cl₂ (3 mL), 및 TMDS (2.0 mL, 1.1 mmol)를 충전시켰다. TFA (5.8 mL, 7.6 mmol)을 적가하였다. 30 min 후, HPLC 분석에 따르면, 반응은 완성되었다. 반응 혼합물을 탄산나트륨 포화 수용액 (20 mL x 2)으로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산 중 0-40% EtOAc)에 의해 정제하여 무색 오일 (0.68 g, 75% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 7.07 - 6.89 (m, 4H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 3.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 1.53 (bs, 1H), 1.19 (d, J = 6.1 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -115.86, -116.20.

[0160] 실시예 1s. (S)-1,1-비스(4-플루오로페닐)프로판-2-올

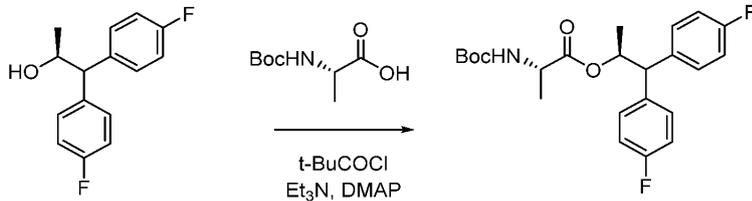


[0161]

[0162] 자기 교반기, 열전대 및 질소 유입구가 장착된 100 mL, 3목, 둥근 바닥 플라스크에 (S)-1,1-비스(4-플루오로페닐)프로판-1,2-디올 (1.23 g, 4.67 mmol), 및 CH₂Cl₂ (53 mL)를 충전시키고, 생성된 용액을 0°C로 냉각시켰다. 순 PMHS (폴리(메틸히드록실록산), M_n = 1700-3200, 2.9 g)을 첨가한 후, 순 TFA (5.4 g, 46.7 mmol)를 적가하였다. 80 min 후, 50 mL의 1 M NaOH에 첨가하여 반응을 퀘칭시켰다. CH₂Cl₂ (30 mL)을 첨가하였다. 수성 층을 분리시키고, 추가의 CH₂Cl₂ (2 x 35 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기물을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 회전식으로 증발시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산 중 0-45% EtOAc)에 의해 정제하여 무색 오일 (0.613 g, 53% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 7.07 - 6.89 (m, 4H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 3.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 1.53 (bs, 1H),

1.19 (d, J = 6.1 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -115.86, -116.20. 키랄 HPLC 분석 결과, 단일 거울상이성질체가 나타났다.

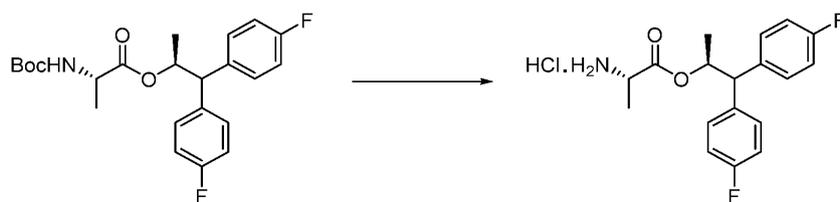
[0163] 실시예 1t. (S,S)-1,1-비스(4-플루오로페닐)프로판-2-일 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로판노에이트



[0164]

[0165] 교반 막대가 장착된 250 mL 플라스크에 (S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로판산 (0.91 g, 4.8 mmol) 및 DCM (20 mL)을 충전시키고, 0°C로 냉각시켰다. 트리에틸아민 (1.4 mL, 10 mmol)을 반응 플라스크에 첨가하였다. 피발로일 클로라이드 (0.59 mL, 4.8 mmol)를 반응 혼합물에 천천히 첨가함에 따라, 백색 침전물이 형성되기 시작하였다. 0°C에서 15 min 동안 교반한 후, (S)-1,1-비스(4-플루오로페닐)프로판-2-올 (993 mg, 4.0 mmol)을 첨가한 후, N,N-디메틸피리딘-4-아민 (49 mg, 0.4 mmol)을 첨가하고, 반응물을 RT에서 밤새도록 교반하였다. 반응물을 물로 퀀칭시키고, 층을 분리시켰다. 수성 층을 1회에 걸쳐 DCM으로 추출하였다. 혼합된 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 무색 오일을 수득하였다. 조 물질을 에틸 아세테이트/헥산 구배로 용출시킴으로써 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하여 백색 폼으로서 표제 화합물 (1.4 g, 83%)을 수득하였다: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.29 - 7.17 (m, 4H), 7.03 - 6.92 (m, 4H), 5.71 (dq, J = 9.8, 6.2 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.22 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 172.8, 161.7 (d, J = 246.1 Hz), 161.7 (d, J = 245.6 Hz), 154.9, 137.0 (d, J = 3.3 Hz), 136.8 (d, J = 3.4 Hz), 129.5 (d, J = 7.9 Hz), 129.5 (d, J = 7.8 Hz), 115.7 (d, J = 21.3 Hz), 115.4 (d, J = 21.3 Hz), 79.8, 72.9, 56.2, 49.2, 28.3, 19.2, 18.1; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -115.56, -115.97; ESIMS m/z 442.1 ([M+Na]⁺).

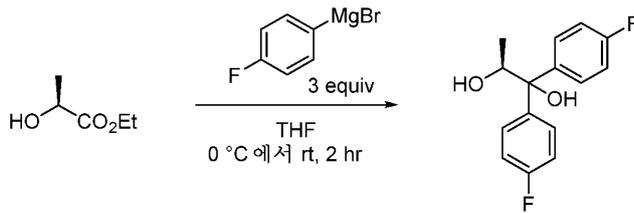
[0166] 실시예 1u. (S,S)-1,1-비스(4-플루오로페닐)프로판-2-일 2-아미노프로판노에이트 히드로클로라이드



[0167]

[0168] 교반 막대가 장착된 3 L 단일 목 플라스크에 (S,S)-1,1-비스(4-플루오로페닐)프로판-2-일 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로판노에이트 (130 g, 294 mmol) 및 디옥산 (100 mL)을 충전시켰다. 디옥산 중 HCl (750 mL, 3 mol, 4 M 용액)을 rt RT (20°C)에서 교반 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 밤새도록 교반한 후, 진공에서 농축시켜 점착성 황갈색 폼을 수득하였다. 디에틸 에테르 (1.75 L)를 첨가하고, 불균질 혼합물을 30 min 동안 격렬하게 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 디에틸 에테르로, 이어서, 헥산으로 세정하고, 진공에서 건조시켜 백색 고체 (104.7 g, 100%)를 수득하였다: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (s, 3H), 7.56 - 7.40 (m, 4H), 7.18 - 7.10 (m, 4H), 5.77 (dq, J = 12.2, 6.2 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.91 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 169.5, 161.0 (d, J = 243.2 Hz), 160.9 (d, J = 242.7 Hz), 137.8 (d, J = 3.2 Hz), 137.3 (d, J = 3.2 Hz), 130.0 (d, J = 7.9 Hz), 129.8 (d, J = 7.9 Hz), 115.4 (d, J = 21.1 Hz), 115.2 (d, J = 21.0 Hz), 73.7, 54.7, 47.6, 18.8, 15.0; ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -115.89, -116.29; ESIMS m/z 320.1 ([M+H]⁺).

[0169] 실시예 1v. (S)-1,1-비스(4-플루오로페닐)프로판-1,2-디올



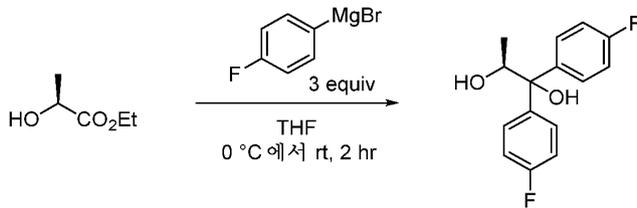
[0170]

[0171]

오버헤드 교반기(overhead stirring), 내부 온도 프로브, 추가 깔때기 및 질소 대기가 장착된 5 L, 3목 플라스크에 (4-플루오로페닐)마그네슘 브로마이드 (1,600 mL, 1,600 mmol, THF 중 1 M)를 충전시켰다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, THF (500 ml) 중의 (S)-에틸 락테이트 용액 (60 g, 483 mmol)을 추가 깔때기를 통해 천천히 (40 min) 첨가하였고, 반응 온도는 0°C 위로는 전혀 상승하지 않았다. 여전히 그대로 냉각 상태 (4°C) 하에, 반응물을 sat. aq. NH₄Cl (250 mL)로 퀀칭시키고, 반응물이 주변 온도에 도달할 때까지 교반하였다. 액체 층을 백색 고체로부터 경사 분리시켰다. 백색 고체를 EtOAc 중에 현탁시키고, 여과하고, EtOAc로 세정하였다. 혼합된 유기상을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 중에 용해시키고, 분별 깔때기로 옮겨 담고, 물로 세척하였다. 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 조 물질을 아세트니트릴 (500 mL) 중에 용해시키고, 헥산 (2 x 300 mL)으로 추출하였다. 아세트니트릴 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 117 g의 황색 오일을 수득하였다. 조 물질을 EtOAc/헥산 구배로 용출시키면서, 1.5 kg ISCO 실리카 겔 카트리지 상에서 크로마토그래피하여 88.3 g의 백색 고체 (66%)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.59 - 7.49 (m, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.07 - 6.92 (m, 4H), 4.74 (qd, J = 6.2, 3.8 Hz, 1H), 3.00 (s, 1H), 1.81 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 1.08 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 161.9 (d, J = 246.8 Hz), 161.7 (d, J = 246.0 Hz), 141.2 (d, J = 3.3 Hz), 139.6 (d, J = 3.2 Hz), 128.1 (d, J = 7.9 Hz), 127.4 (d, J = 8.0 Hz), 115.4 (d, J = 21.3 Hz), 115.0 (d, J = 21.3 Hz), 79.3, 71.5, 16.9. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -115.3, -115.9. ESIMS m/z 263.1 ([M-H]⁻).

[0172]

실시예 1w. (S)-1,1-비스(4-플루오로페닐)프로판-1,2-디올



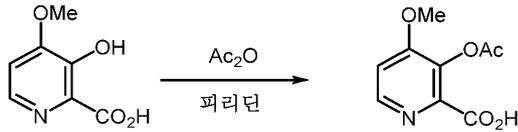
[0173]

[0174]

25 - 30°C에서 마그네슘 튜닝 (12.6 kg, 3.5 eq) 및 무수 테트라히드로푸란 (115.6 L)을 질소 대기하에 교반하면서, 스테인리스 스틸 반응기 내로 충전시켰다. 반응 혼합물을 40 - 45°C로 가열하였다. 테트라히드로푸란 중 4-브로모플루오로벤젠 용액 (81.35 kg, 115.6 L의 THF 중 3.25 eq의 4-브로모플루오로벤젠)을 50 - 55°C에서 적가하고, 30 min 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 0 - 3°C로 냉각시킨 후, 테트라히드로푸란 중 에틸 L-락테이트의 용액 (17.0 Kg, 84.2 L의 THF 중 1.0 eq의 에틸 L-락테이트)을 0 - 3°C에서 2.0 h 동안에 걸쳐 적가하고, 30 min 동안 유지시켰다. 염화암모늄 포화 용액 (119.0 L, 119.0 L 물 중 41.65 kg 염화암모늄)을 0 - 10°C에서 2.0 h 동안에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 고체를 에틸 아세테이트 (3 x 125.8 L)로 세척하였다. 여액을 다시 반응기에 충전시키고, 염수 용액 (1 x 85.0 L, 5.0 vol)으로 세척하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (1 x 125.8 L, 7.4 부피)로 재추출하고, 혼합된 유기층을 염수 (1 x 85.0 L, 5.0 부피)로 세척하고, 황산나트륨 (8.5 kg, 0.5 부피) 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 (500 - 600 mm Hg)하에 40 - 45°C에서 완전히 농축시켜 연한 황색 오일을 수득하였다. 헥산 (85.0 L, 5.0 부피)을 첨가하고, 증류액이 더 이상 관찰되지 않을 때까지, 진공 (500 - 600 mm Hg) 하에 45°C 미만에서 농축시켰다. 헥산 (119.0 L)을 첨가하고, 15 min 동안 교반하고, 8 - 12°C로 냉각시키고, 1 h 동안 유지시켰다. 고체를 여과하고, 헥산 (1 x 17.0 L)으로 세척하였다. 상기 습윤 고체를 다시 반응기에 충전시키고, 헥산 중 2% MTBE (119.0 L, 7.0 부피)를 첨가하고, 25 - 30°C에서 30 min 동안 교반하였다. 매스를 여과하고, 헥산 (51.0 L)으로 세척하고, 진공 (500 - 600 mm Hg)하에 35 - 40°C에서 고체를 건조시켜 연한 황색 분말로서 (S)-1,1-비스(4-플루오로페닐)프로판-1,2-디올

(26.0 kg, 68.3% 수율)을 수득하였다. HPLC (하이퍼실 BDS C18, (250 x 4.6) mm, 5.0 μm; A: 물 중 0.1% TFA, B: ACN, 유속: 1.0 mL/min) 결과, 생성물은 95.1%로 순수한 것으로 나타났다.

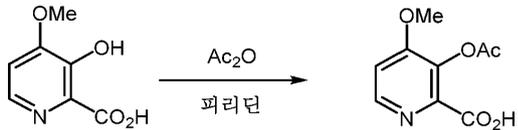
[0175] 실시예 1x. 3-(아세틸옥시)-4-메톡시피콜린산



[0176]

[0177] 3-히드록시-4-메톡시피콜린산 (5.0 g, 29.6 mmol)을 주변 온도에서 50 mL의 피리딘 및 50 mL의 아세트산 무수물 중에 슬러리화시켰다. 1h 후, 황색 용액이 형성되었고, 이어서, 이를 밤새도록 교반하였다. 용액을 45°C (2 mm Hg)에서 증발시켜 6.28 g의 황갈색 고체 (99% 수율, mp = 132 - 134°C)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.32 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 167.95, 164.81, 158.34, 147.87, 142.77, 136.18, 110.87, 56.59, 20.27. HRMS (m/z) C₉H₉NO₅에 대한 계산치 211.0478, 실측치 211.0481 ([M]⁺).

[0178] 실시예 1y. 3-(아세틸옥시)-4-메톡시피콜린산



[0179]

[0180] 25 - 30°C에서 피리딘 (5.7 L, 1.0 부피), 3-히드록시-4-메톡시피콜린산 (5.7 kg, 1.0 eq) 및 아세트산 무수물 (15.73 L, 5.0 eq)을 질소 대기하에 교반하면서, 유리 라이닝형 반응기에 충전시켰다. 상기 반응 매스를 25 - 30°C에서 18 h 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 헥산 중 30% MTBE (28.5 L, 5.0 부피, 19.95 L 헥산 중 8.55 L MTBE)을 첨가하고, 혼합물을 25 - 30°C에서 2 h 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 헥산 중 20% MTBE (34.2 L, 6.0 부피, 27.4 L 헥산 중 6.8 L MTBE)로 세척하고, 건조시켰다. 고체를 진공 (500 - 600 mm Hg)하에 25 - 30°C에서 건조시켜 연한 황색 분말로서 3-(아세틸옥시)-4-메톡시피콜린산 (6.85 kg, 96.3% 수율)을 수득하였다. HPLC (조르박스 SB-Aq, (250 x 4.6) mm, 5.0 μm; A: 물 중 0.1% TFA, B: 아세토니트릴, 유속: 1.0 mL/min) 결과, 생성물은 98.5%로 순수한 것으로 나타났다.